

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS MARCADORES MOLECULARES EN TUMORES GLIALES

M^a Teresa Quintanar Verdúñez¹, Esperanza Irlés Vidal², Encarna Andrada Becerra³, Elena Asensio Martínez¹, Asunción Soto Gutiérrez¹, Víctor Barberá Juan², Javier Sendra Tello⁴, José Luis Soto Martínez², José Miguel Segura Ibáñez⁴, Álvaro Rodríguez-Lescure¹

1. Servicio de Oncología Médica
2. Laboratorio de Patología y Biología Molecular
3. Servicio de Anatomía Patológica
4. Servicio de Neurocirugía.

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE (ALICANTE)



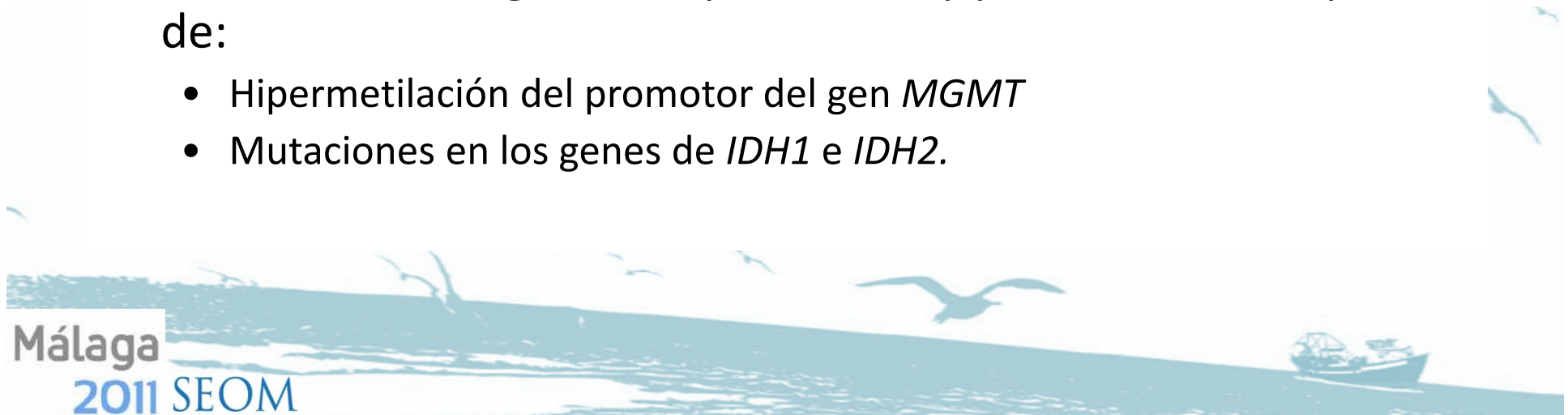
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN

- Incidencia de los tumores del SNC \Rightarrow 5-9 casos por 100000 habitantes/año.
- Baja incidencia \Rightarrow primeras diez causas de muerte por cáncer.
- Necesidad de identificar marcadores pronósticos y predictivos de respuesta \Rightarrow optimización del tratamiento.

OBJETIVO:

- Posible valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de respuesta de:
 - Hipermetilación del promotor del gen *MGMT*
 - Mutaciones en los genes de *IDH1* e *IDH2*.

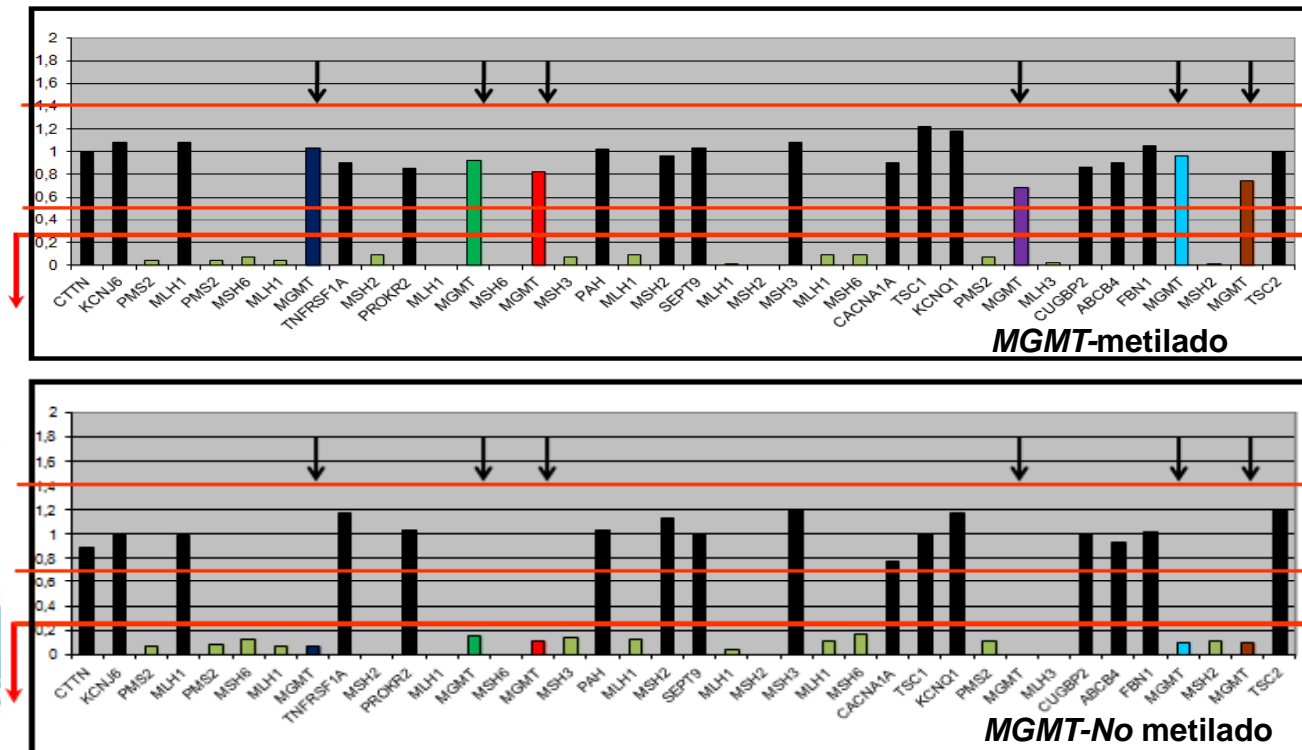


MATERIAL Y MÉTODOS-I

- 2001-2010: 123 pacientes tumores primarios del SNC

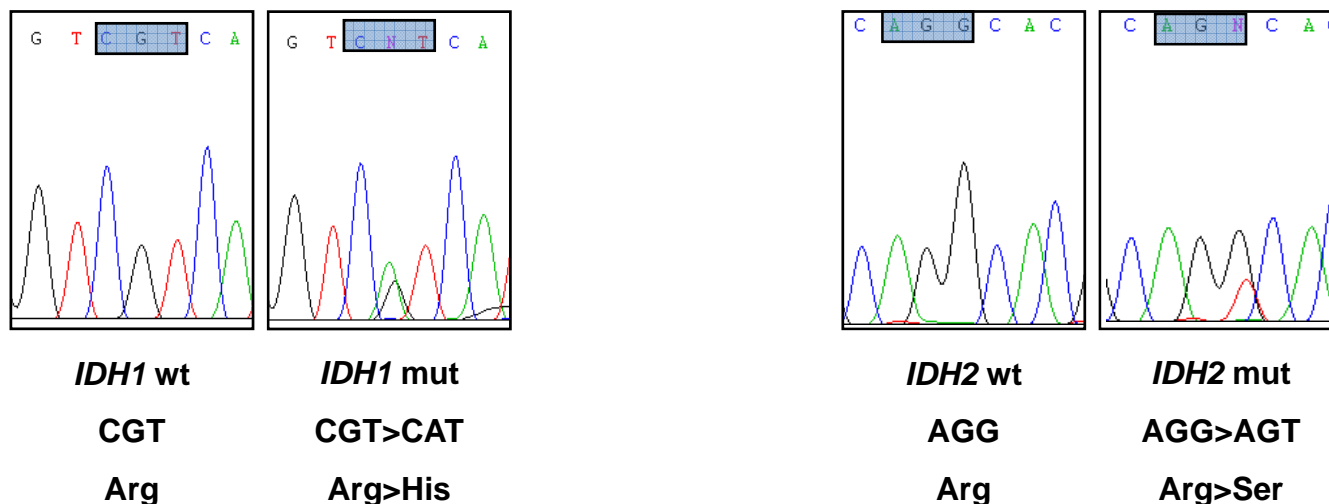
Material histológico	
A II	8
A III	15
GBM	54
Total	77

- Metilación de *MGMT* sobre DNA extraído del tejido parafinado → *MS-MLPA* (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification)



MATERIAL Y MÉTODOS-II

- Mutaciones en *IDH1 R132* e *IDH2 R172* ⇔ secuenciación directa del DNA

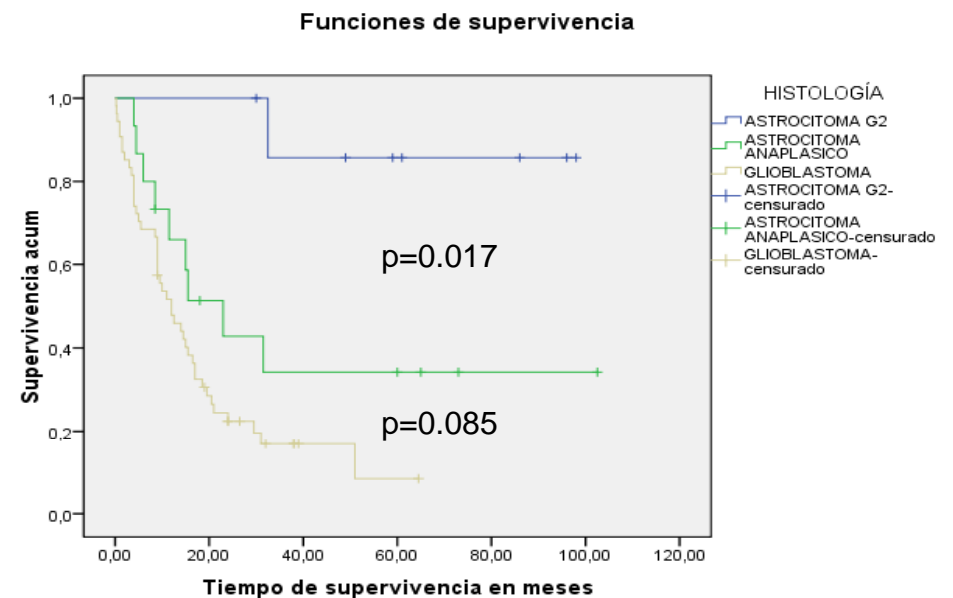


- Revisión retrospectiva:
 - Datos epidemiológicos y clínicos
 - Supervivencia en relación con estos dos marcadores y con los tratamientos recibidos

RESULTADOS

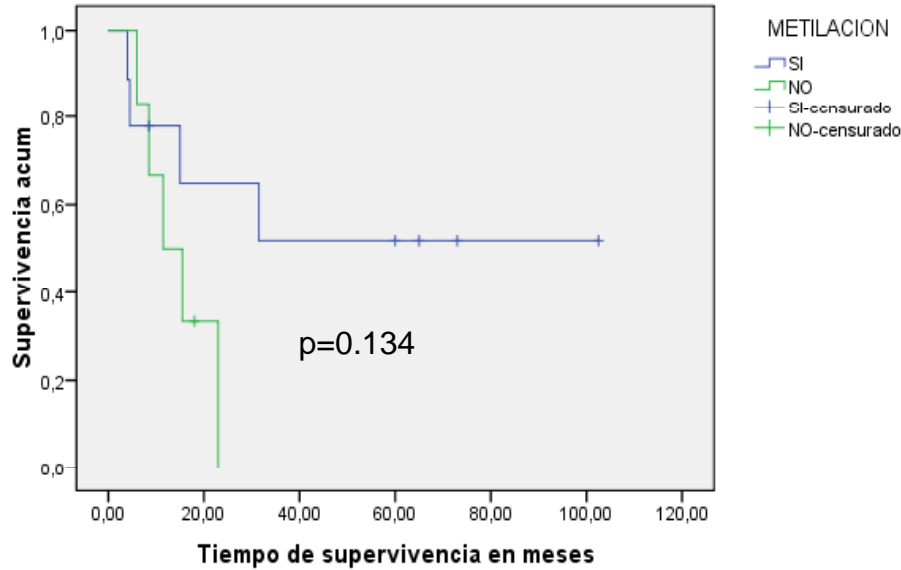
	ASTROCITOMA GRADO 2 (8)	ASTROCITOMA GRADO 3 (15)	GLIOBLASTOMA (54)	TOTAL (77)
METILACIÓN (76)				
• Sí	6 (75%)	9 (60%)	30 (56.6%)	45 (59.2%)
• No	2 (25%)	6 (40%)	23 (43.4%)	31 (40.8%)
IDH (76)				
• Sí	6 (75%)	5 (33.3%)	4 (7.5%)	15 (19.7%)
• No	2 (25%)	10 (66.7%)	49 (92.5%)	61 (80.3%)
TRATAMIENTO (73)				
• Nada	4 (50%)	3 (20%)	7 (13.2%)	14 (18.1%)
• RT	2 (25%)	4 (26.7%)	4 (7.5%)	10 (12.9%)
• RT + TMZ	1 (12.5%)	8 (53.3%)	40 (75.4%)	49 (63.6%)

Histología / SG meses	Media	Mediana	Rango
Astrocitoma grado 2 (n=8)	63.9	60	30-98
Astrocitoma grado 3 (n=15)	29.7	15.5	4-102
Glioblastoma (n=54)	14.9	11.5	0.3-64.5



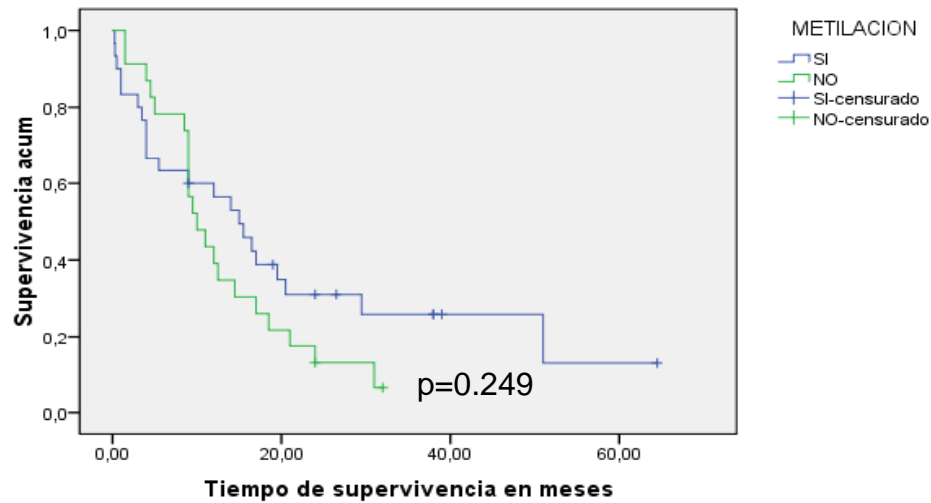
SUPERVIVENCIA GLOBAL- METILACIÓN MGMT

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO



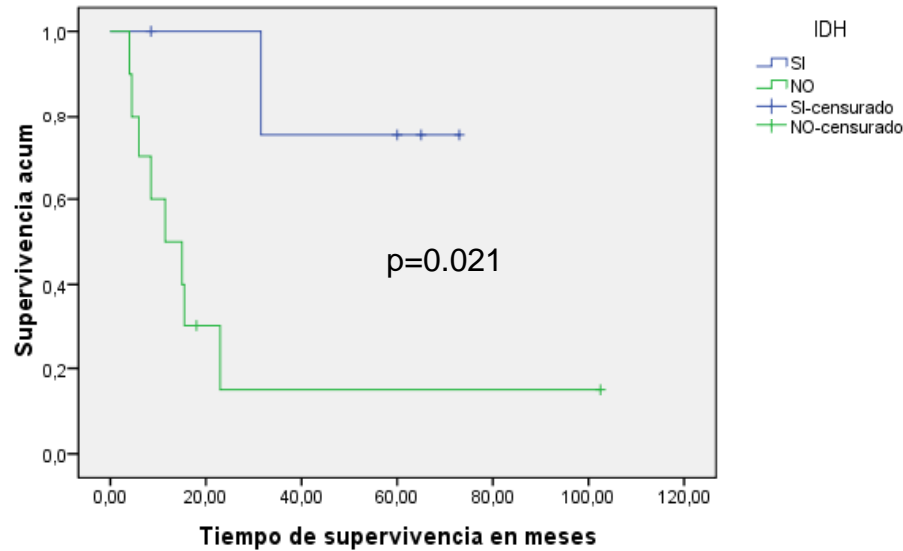
Metilación	Mediana	p
Astrocitoma grado 2 (8)		
• Sí (6)	60	0.683
• No (2)	64	
Astrocitoma grado 3 (15)		
• Sí (9)	31.5	0.134
• No (6)	13.5	
Glioblastoma (53)		
• Sí (30)	14.5	0.249
• No (23)	10	

GLIOBLASTOMA



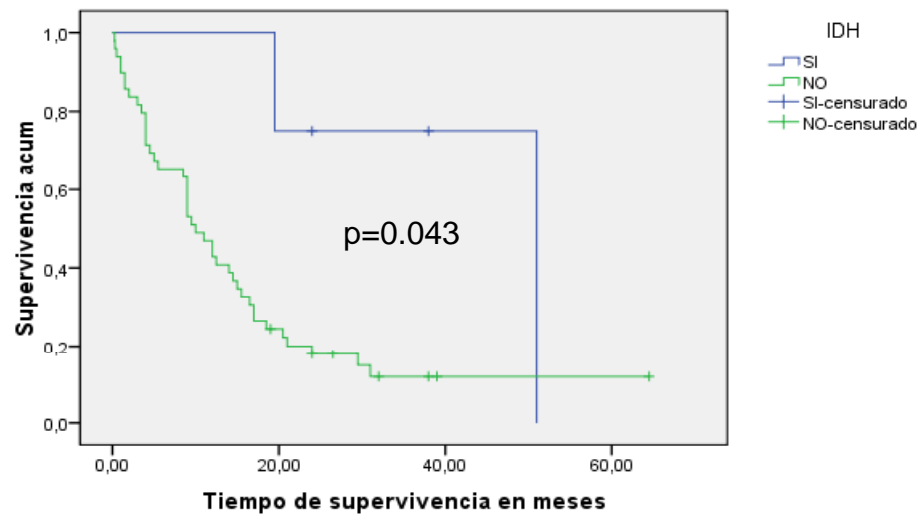
SUPERVIVENCIA GLOBAL- MUTACIÓN IDH

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO



IDH	SG meses	Mediana	p
Astrocitoma grado 2 (8)	<ul style="list-style-type: none"> • Sí (6) • No (2) 	60 64	0.683
Astrocitoma grado 3 (15)	<ul style="list-style-type: none"> • Sí (5) • No (10) 	60 13.2	0.021
Glioblastoma (53)	<ul style="list-style-type: none"> • Sí (4) • No (49) 	31 10	0.043

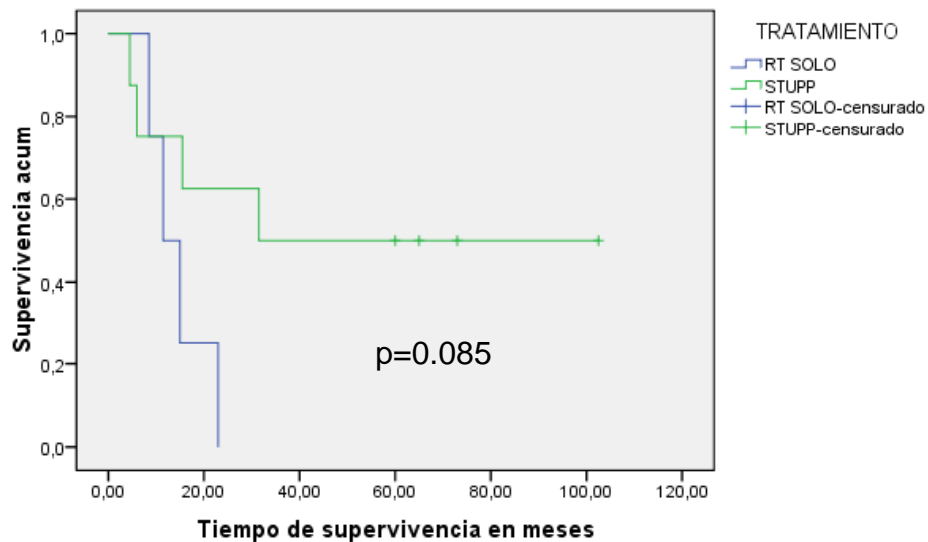
GLIOBLASTOMA



SUPERVIVENCIA GLOBAL- TRATAMIENTO

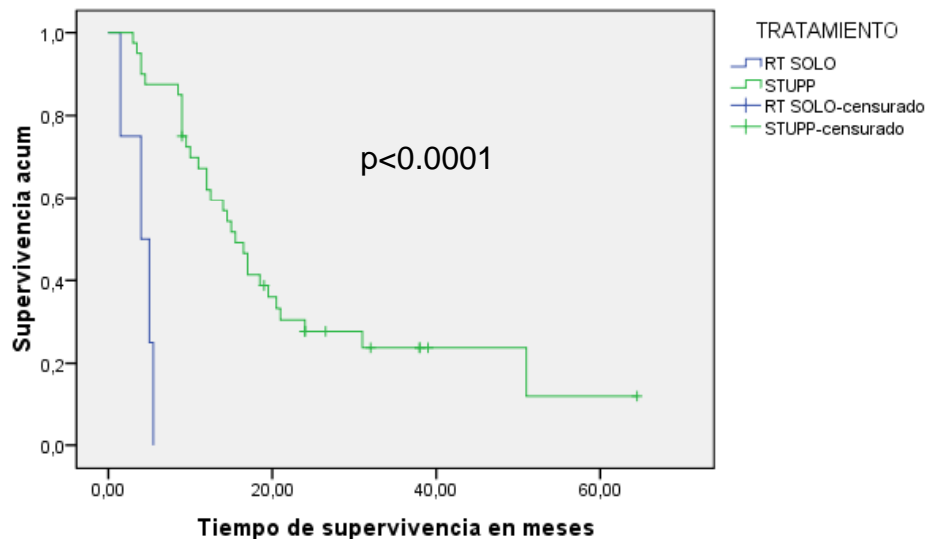


ASTROCITOMA ANAPLÁSICO

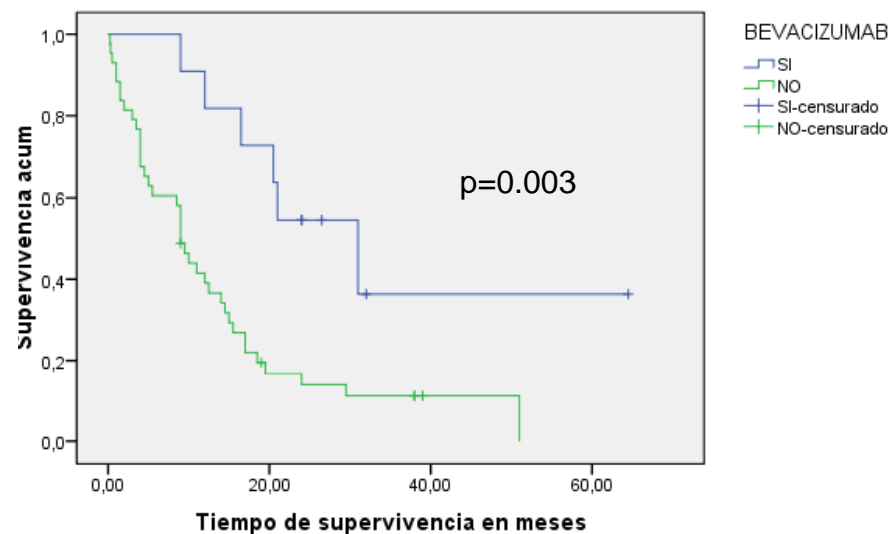


TRATAMIENTO	Mediana	p
SG meses		
Astrocitoma grado 3 (12)		
• RT (4)	13.2	0.085
• RT + TEMOZOLAMIDA (8)	45.7	
Glioblastoma (44)		
• RT (4)	4.5	<0.0001
• RT + TEMOZOLAMIDA (40)	15.2	
• BEVACIZUMAB (54)		
▪ SÍ (11)	24	0.003
▪ NO (43)	9	

GLIOBLASTOMA

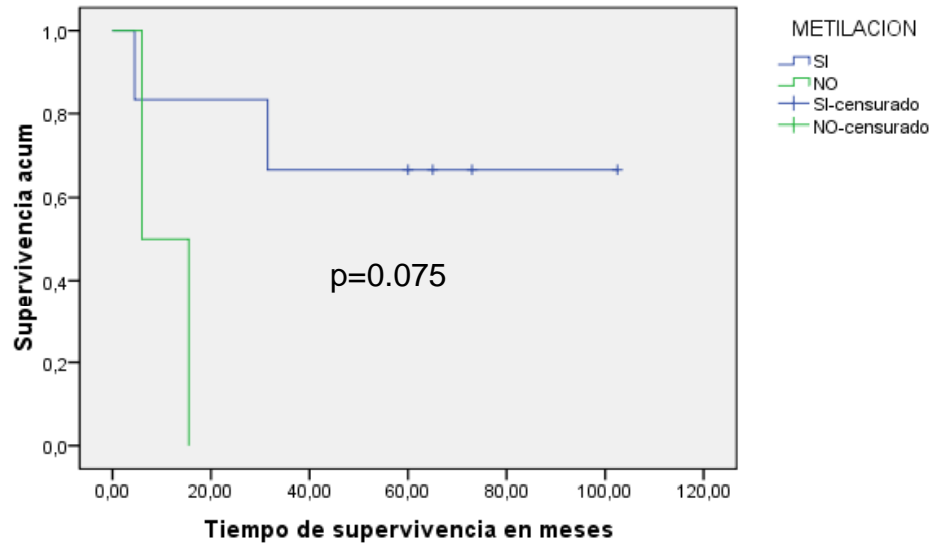


GLIOBLASTOMA



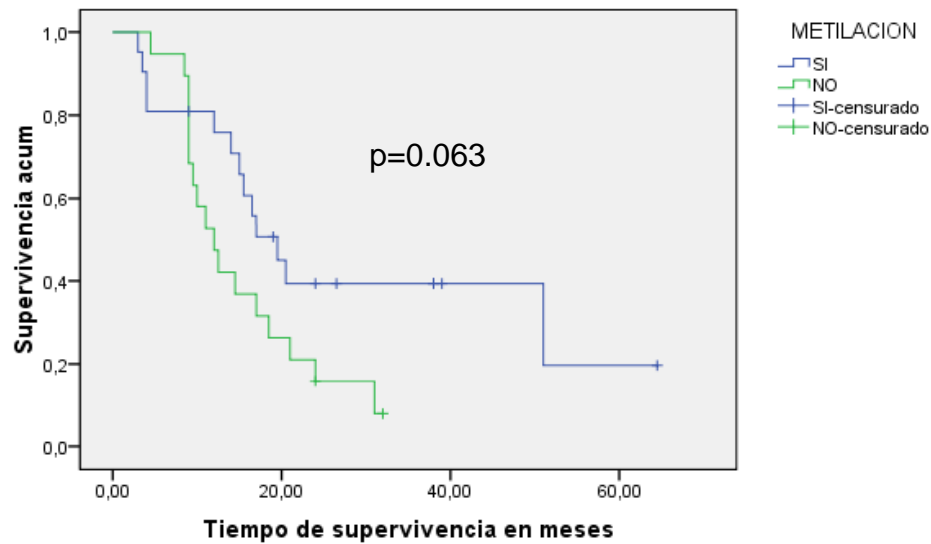
RADIOTERAPIA+TMZ-METILACIÓN MGMT

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO



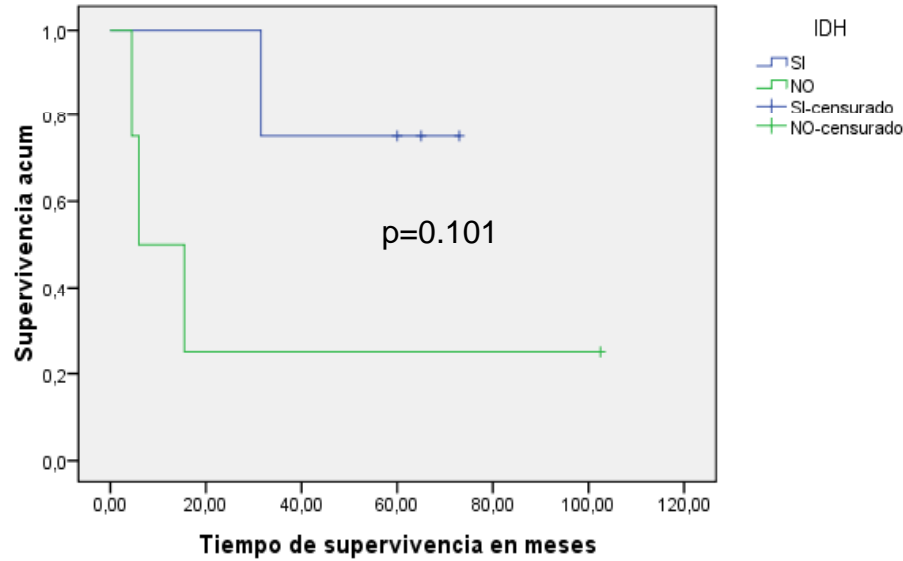
Metilación	Mediana	p
SG meses		
Astrocitoma grado 3 (8)		
• Sí (6)	62	0.075
• No (2)	10.7	
Glioblastoma (40)		
• Sí (21)	17	0.063
• No (19)	12	

GLIOBLASTOMA



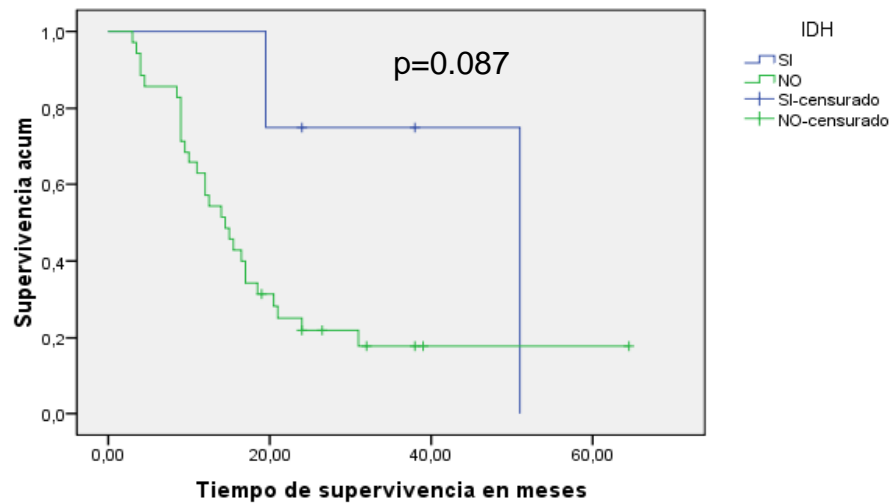
RADIOTERAPIA+TMZ-MUTACIÓN IDH

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO



IDH	SG meses	Mediana	p
Astrocitoma grado 3 (8)			
• Sí (4)		62.5	0.101
• No (4)		10.7	
Glioblastoma (39)			
• Sí (4)		31	0.087
• No (35)		14.5	

GLIOBLASTOMA



CONCLUSIONES

- *MGMT* e *IDH1/IDH2* ⇔ potenciales marcadores pronósticos y predictivos de respuesta
- Limitaciones:
 - Tamaño muestral
 - Necesidad de validación prospectiva

